Lane Medical Library

Synthese von Phenol-γ-butyrolactonen

Ein Versuch zur Darstellung neuer Antihelminthika

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Philosophischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Hans Schümann
aus Kiel

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1929

Referent: Prof. Dr. K. W. Rosenmund
Korreferent: Prof. Dr. O. Diels
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 1929
Zum Druck genehmigt: Kiel, den 29. Juni 1929
Prof. Dr. Rörig, Dekan

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0014

I. Theoretischer Teil.

Trotz der vielen heute auf dem Markt vorhandenen wurmtreibenden Mittel besteht immer noch ein fühlbarer Mangel an einem prompt wirkenden, ungiftigen und billigen Präparate zur Beseitigung der Spul- und Madenwürmer.

Den Griechen und Römern waren schon die wurmtreibenden Eigenschaften einiger Artemisiaarten bekannt, und im Jahre 1830 wurde aus der in den Steppen Turkestans verbreiteten Artemisia cina Berg das Santonin isoliert und als wirksames Prinzip erkannt. Es ist dann in den Arzeneischatz aller Kulturvölker aufgenommen und bis heute das wichtigste und fast alleinherrschende Mittel bei Oxyuren und Askariden geblieben.

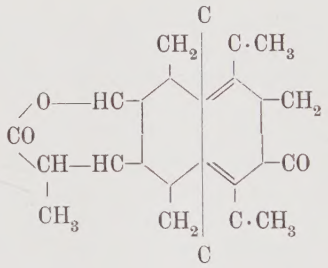
Vergiftungserscheinungen, die sich bei großer Dosierung bis zu Übelkeit, Erbrechen, Gelb- und Violettflimmern steigern können, kommen zwar nur selten vor; maßgebend für das Suchen nach neuen Mitteln sind vor allem der hohe Preis und die zum Teil recht schwere Beschaffungsmöglichkeit der Droge, die nur in den Steppen Rußlands wächst. So hatten wir in Deutschland lange während und nach dem Kriege so sehr unter dem Fehlen dieses wichtigen Arzeneimittels zu leiden, daß vorübergehend das unersetzliche Santonin dem freien Verkehr entzogen war und nur auf jedesmalige ärztliche Verordnung abgegeben werden durfte. Während dieser Zeit wurde vielfach das aus dem amerikanischen Gänsefuß gewonnene Oleum chenopodii verwandt, das aber wegen seines außerordentlich schlechten Geschmacks und seiner hohen Giftigkeit, die mehrfach zu Todesfällen führte, bald wieder an Bedeutung verlor. Auch die in den letzten Jahren auftauchenden synthetischen Präparate wie Butolan, Helminal, Cupronat usw., deren Wirkung auf ganz anderen Prinzipien beruht, als beim Santonin, spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Die beiden aussichtsreichsten Wege zur Erreichung des Zieles — niedriger Preis, Ungiftigkeit, leichte Beschaffungsmöglichkeit eines Wurmmittels — sind:

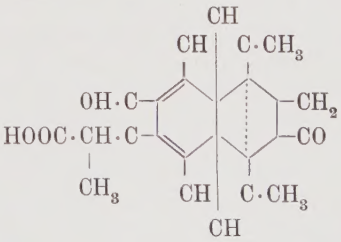
1. Synthese des Santonins;
2. Synthese von Körpern, die die wirksamen Gruppen des Santonins enthalten, im übrigen aber anders gebaut sein können.

In dieser Arbeit ist der zweite Weg beschritten.

Es fragt sich nun, auf welche Molekül-Gruppierung die Wirksamkeit im Santonin zurückzuführen ist. Santonin [1]) ist ein teilweise hydrierter Naphthalinkern, dessen einer Benzolring zwei Methylgruppen in p-Stellung und eine Carbonylgruppe enthält; der andere Kern trägt einen Lactonring.



Daß die Krampfwirkung nicht an die Lactongruppe gebunden ist, geht daraus hervor, daß Santoninsäure, bei der der Lactonring gesprengt ist, in denselben Dosen Mäuse unter Streckkrämpfen tötet.



Maßgebend für die wurmmuskelerregende Wirkung ist nur der Lactonring; alle anderen Gruppen können nach Belieben verändert werden. Dem Oxim, dem Amin, dem oxydierten, hydrierten oder gechlorten Santonin bleibt immer die antihelminthische Wirkung erhalten. Da im Prinzip ebenso auch die aromatischen Lactone Pilocarpin und Cumarin wirken und die dazu gehörigen Oxysäuren

[1]) Adolf Oswald, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1924, S. 261.

diese Eigenschaften nicht zeigen, ist als erwiesen anzusehen, daß dieses lediglich dem Lactoncharakter zuzuschreiben ist. Allerdings scheint der Napthalinkern als solcher für die Wurmwirkung nicht unerläßlich, und die Untersuchungen von Ludwig Lautenschläger[2]) lassen auch erkennen, daß diese von der Gegenwart eines zyklischen Radikals abhängig ist. Rein aliphatische Lactone zeigten sich indifferent, konnten aber durch Einfügen von Aryl-Resten schwache Erregungen der Wurmmuskulatur auslösen.

Die Literatur über Lactone ist sehr umfangreich[3]) und besonders die grundlegenden Arbeiten von Fittig und seinen Schülern geben uns Aufschluß über diese wichtige und interessante Körperklasse.

Die Entstehung des Isocaprolactons[4]) durch trockene Destillation der Terebinsäure und die Umwandlung der gleichfalls hierbei entstehenden Brenzterebinsäure durch längeres Erhitzen auf ihren Siedepunkt in das isomere Isocaprolacton sind Bildungsweisen, die keiner allgemeinen Anwendbarkeit fähig und lediglich von theoretischem Interesse sind.

Einen erheblichen Fortschritt bedeutet schon die Darstellung der Lactone aus den entsprechenden Oxysäuren. Fittig und Wolff[5]) reduzierten Lävulinsäure mit Natriumamalgam in alkoholischer Lösung zur Oxyvaleriansäure, die sich sehr leicht in das Valerolacton überführen ließ. Dieser Weg ist auch in vorliegender Arbeit eingeschlagen; die zum Teil schon bekannten γ-Ketoncarbonsäuren lassen sich ohne große Schwierigkeit in guten Ausbeuten darstellen und zu den entsprechenden Oxysäuren reduzieren, aus denen dann das Lacton leicht zu gewinnen ist.

Bargellini[6]) stellte aus Anisol und Bernsteinsäureanhydrid mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff die p-methoxyphenyl-γ-ketobuttersäure dar und reduzierte diese mit 2%igem Natriumalmagam zur Oxysäure, die dann das p-Methoxyphenyl-γ-butyrolacton gab. Es bildete eine wachsähnliche, weiße Masse vom ungefähren Schmelzpunkt 45°, die aber nicht so rein erhalten wurde, daß sie analysiert werden konnte.

---

[2]) Ludwig Lautenschläger, Ber. der Deutschen Pharm. Ges. 1921 S. 279—290.

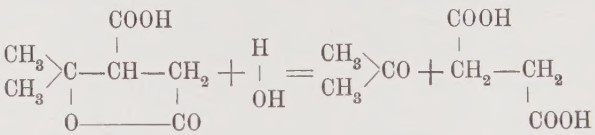
[3]) A. **208**, 111; A. **153**, 358; A. **200**, 58 u. 259; A. **216**, 27; A. **226**, 322; A. **255**, 1 u. 257; A. **256**, 159; A. **267**, 186; I. pr. (2) **97**, 255; B. **53**, 1829; B. **51**, 480; Z. f. Ch. 1868, 595; B. **20**, 1378; C. 1912 I, 1555; Gaz. ch. it. 42 I 203.

[4]) Fittig und Geißler, A. **208**, 37 ff. (1882).

[5]) A. **208**, 104 (1882).

[6]) C. 1912 I, 1555; Gaz. chim. ital. **42** (1912), 197—209.

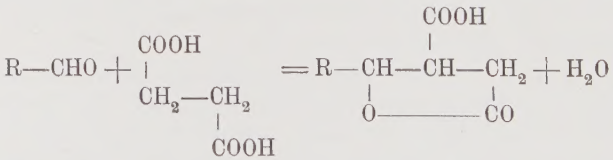
Auf einem anderen Wege kamen Fittig und Politis[7]), fußend auf einer Beobachtung von Roser[8]) und Frost[9]), zu diesem selben Lacton. Letzterer hatte festgestellt, daß sich die Terebinsäure bei längerem Erhitzen im Bombenrohr mit starkem Baryt in Aceton und Bernsteinsäure spaltete:



Es mußte also umgekehrt auch möglich sein, Bernsteinsäure mit einem Keton zu kondensieren. Mit Aceton ließ sich dies allerdings nicht durchführen, da stets verharzte Massen entstanden, die jeglicher Aufarbeitung unzugänglich waren; wahrscheinlich war dies darauf zurückzuführen, daß das Aceton selbst stark zu Polymerisation neigte.

Es wurden statt dessen Aldehyde genommen, mit Bernsteinsäure kondensiert und gefunden, daß sowohl die aliphatischen als auch die aromatischen Aldehyde leicht mit Bernsteinsäure reagieren. Allerdings waren auch hier die Ausbeuten um so geringer, je leichter die Aldehyde selbst zur Polymerisation neigten.

Bei den Aldehyden der Fettsäurereihe und dem Benzaldehyd verläuft die Kondensation sehr einfach nach dem Schema[10]):

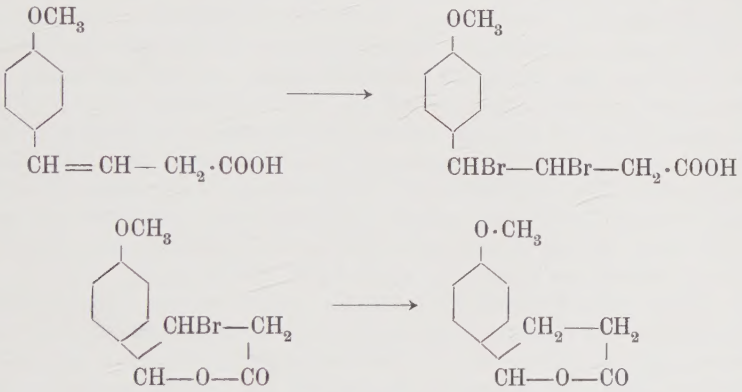


Sie führt also direkt zur Lactonsäure. Bei den aromatischen Oxyaldehyden treten dadurch Komplikationen ein, daß hier meist 2 Mol Aldehyd mit 1 Mol Bernsteinsäureanhydrid reagieren.

Durch Kondensation von Anisaldehyd[6]) mit Bernsteinsäureanhydrid entsteht neben anderen Produkten die uns hier interessierende Anisylcrotonsäure, die durch Bromierung in Schwefel-

[7]) A. **255**, 293 (1889).
[8]) A. **208**, 53 Anmerkung (1882); A. **220**, 254 Anmerkung.
[9]) A. **226**, 373 (1885).
[10]) A. **255**, 3 (1889).

kohlenstoff als Lösungsmittel über zunächst gebildete Anisyldibrombuttersäure in Anisylbrombutyrolacton übergeht, das dann leicht durch Reduktion in Eisessig-Alkohol mit Natriumamalgam in Anisylbutyrolacton übergeführt werden kann. Dieses, das den Schmelzpunkt von 53,5° zeigt, ist identisch mit dem von Bargellini dargestellten, aber nicht reinen p-Methoxyphenyl-γ-butyrolacton, das später von Rosenmund und Schapiro[11]) durch katalytische Reduktion der p-Methoxyphenyl-ketobuttersäure erhalten wurde.



Claus[12]) gibt in einer Mitteilung an, daß er mehrere Lactone der γ-Ketocarbonsäuren dargestellt hat und fügt zum Schluß hinzu, daß er hofft, in Bälde mehr über diese interessanten Verbindungen berichten zu können. Obwohl diese Angabe schon aus dem Jahre 1887 stammt, ist in der späteren Literatur nie mehr etwas von diesen Körpern erwähnt; anscheinend ist ihm also eine Darstellung doch nicht gelungen.

Für die Bildung der Phenyl-γ-ketobuttersäuren wurde nicht wie bisher[12]) [13]) mit Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel gearbeitet, sondern die Kondensationen in Gegenwart von Nitrobenzol ausgeführt, das in hohem Maße ausbeutesteigernd wirkt[14]) [15]). Es spielt hierbei wahrscheinlich eine doppelte Rolle, indem es durch

---

[11]) Rosenmund und Schapiro, Diss. Kiel 1927.
[12]) B. **20**, 1374 (1887).
[13]) B. **28**, 3215 (1895).
[14]) C. 1924 I, 966; D.R.P. 376 635 (1923).
[15]) B. **55**, 331 (1922).

Absättigung von Kohlenstoffnebenvalenzen den aromatisch gebundenen Wasserstoff aktiviert und gleichzeitig den austretenden Wasserstoff aufnimmt und in Reduktionsvorgängen verbraucht.

Nach der so modifizierten Methode werden mit geringen Abänderungen von Fall zu Fall 1,3 Mol Kohlenwasserstoff und ein Mol Bernsteinsäureanhydrid zusammengebracht und hierzu langsam und in kleinen Portionen 1,2 Mol Aluminiumchlorid in der dem vierfachen Gewicht Kohlenwasserstoff entsprechenden Menge Nitrobenzol gelöst bzw. angeschüttelt mit der Vorsicht gegeben, daß die Temperatur nur auf Handwärme steigt. Mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr wird einige Zeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, dann noch einige Stunden im Wasserbad auf 40 bis 45° erwärmt, bis die Salzsäureentwicklung nur noch schwach ist; die dunkel gefärbte Masse wird nach dem Erkalten vorsichtig mit Eis und Salzsäure zersetzt, um die Aluminiumverbindungen zu zerstören und dann im Wasserdampfstrom das Nitrobenzol und nicht umgesetzter Kohlenwasserstoff abgetrieben. Nach dem Erkalten fällt die noch mehr oder minder gefärbte Säure aus und läßt sich aus heißem Wasser zuerst mit, dann ohne Tierkohlezusatz gut umkristallisieren; die Ausbeuten sind in jedem Falle gut.

Nach etwas veränderter Arbeitsweise ließen sich auch die nicht methoxylierten Ketonsäuren darstellen. Während bisher die Kondensationen zwischen dem Kohlenwasserstoff und dem Bernsteinsäureanhydrid in Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel ausgeführt wurden, fiel dieses jetzt fort und wurde auch nicht durch Nitrobenzol ersetzt.

1,2 Mol Kohlenwasserstoff und 1 Mol Bernsteinsäureanhydrid werden allmählich unter der Vorsicht mit 1 Mol feinst gepulvertem Aluminumchlorid versetzt, daß die Temperatur auf nicht mehr als Handwärme steigt. Die Masse färbt sich unter Entwicklung von Salzsäuredämpfen braun und wird harzig. Nach mehrstündigem Erhitzen mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr auf 40—60°, wobei zweckmäßig des öfteren alles mit einem Glasstab gut durchgeknetet wird, ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wird mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzt, der unveränderte Kohlenwasserstoff durch Wasserdampf vertrieben und die in der Kälte ausfallende Säure nach dem Abnutschen aus heißem Wasser mit und ohne Tierkohlezusatz umkristallisiert. Bei dieser Arbeitsweise werden stets gute Ausbeuten von bis über 80% der Theorie erhalten.

Die nach diesen beiden Methoden erhaltenen Säuren werden zur Überführung in die Oxysäuren katalytisch reduziert. Der Katalysator wird dargestellt, indem frisch bereitetes Bariumsulfat in

einer stark verdünnten Palladiumchloridlösung aufgeschlämmt und unter schwachem Erwärmen und gutem Rühren eine verdünnte Natriumcarbonatlösung portionsweise zugegeben wird, wodurch sich das Palladiumhydroxyd in sehr feiner Verteilung auf dem Sulfat niederschlägt. Nach dem Abnutschen wird bis zur Chlorfreiheit des Filtrats mit destilliertem Wasser gewaschen und getrocknet. Die Reduktion zum Palladium geschieht erst mit der Substanz zusammen, wodurch eine größere Aktivität gewährleistet ist.

Die Reduktion geht am besten so, daß eine alkoholische Lösung der Säure mit einer Aufschlämmung des etwa 2%igen Bariumpalladiumkatalysators in der Ente unter schwachem Wasserstoffüberdruck geschüttelt wird. In allen Fällen geschah die Aufnahme des Wasserstoffes nur verhältnismäßig langsam, bestenfalls 50 ccm in vier Minuten, obwohl immer nur reinste Säure genommen wurde. Die Reduktion ging stets nur bis zur Oxysäure; nie wurde eine bis zum Kohlenwasserstoff weitergehendee Einwirkung festgestellt. Nach Beendigung wird der Katalysator abfiltriert, der Alkohol im Vakuum verdampft und der ölige oder feste Rückstand mit viel Wasser aufgenommen und unter Zusatz von etwas 2—4%iger Salzsäure unter schwachem Erwärmen einige Zeit geschüttelt. Die Lactonbildung erfolgt so fast quantitativ. Nach Zugabe von Äther fällt es entweder fest aus oder wird, wenn es ölig ist, von diesem aufgenommen. Im ersten Falle wird es abgesaugt, mit verdünnter Alkalicarbonatlösung geschüttelt, um etwa unveränderte Säure zu lösen, und wieder abgesaugt. Die Behandlung mit Carbonat darf nicht zu lange fortgesetzt werden, da sonst merkliche Mengen in das Salz der Oxysäure übergehen. Aus der Mutterlauge lassen sich durch nochmalige Behandlung mit Salzsäure evtl. noch kleine Mengen Lacton gewinnen. Zur Reinigung wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Im zweiten Falle wird die Ätherlösung mit Carbonat behandelt, der Äther nach dem Trocknen verdunstet und das Lacton im Hochvakuum destilliert, wabei es als farbloses oder schwach gelbliches Öl übergeht.

Von methoxylierten Säuren und Lactonen wurden so nach der erstgenannten Nitrobenzolmethode die folgenden dargestellt:

1. 2-4-Dimethoxy-phenyl-γ-ketobuttersäure
   2-4-Dimethoxy-phenyl-γ-butyrolacton
2. 3-4-Dimethoxy-phenyl-γ-ketobuttersäure
   3-4-Dimethoxy-phenyl-γ-butyrolacton
3. 2-5-Dimethoxy-phenyl-γ-ketobuttersäure
   2-5-Dimethoxy-phenyl-γ-butyrolacton

Die Säuren sind alle bekannt.

Der Versuch, die 2-oxy-3-4-Dimethoxy-phenyl-γ-ketobuttersäure aus Bernsteinsäureanhydrid und Pyrogalloltrimethyläther zu reduzieren, führte zu keinem Ergebnis; die Säure war nur schwer zu reinigen und färbte sich schon nach kurzem Stehen an der Luft, wahrscheinlich durch Oxydation, braun.

Ebenso wurde dargestellt die γ-(methoxy-β-naphtoyl-)propionsäure aus β-Naphtolmethyläther und Bernsteinsäureanhydrid, aber auch bei dieser und der schon bekannten γ-(methoxy-α-naphtoyl-) propionsäure versagte die Reduktion. Obwohl die Naphtoläther vor der Kondensation ganz besonders durch Schütteln mit einer Suspension von Natrium in Xylol und darauf folgender Destillation gereinigt waren, gelang eine Hydrierung weder in alkalischer Lösung als Natriumsalz, noch in Eisessig, ja selbst nicht nach der Methode von Skita. Es wurden deshalb die Methylester dargestellt und im Hochvakuum destilliert; aber auch sie nahmen keinen Wasserstoff auf.

Nach der zweiten ohne Nitrobenzol arbeitenden Methode wurden an Säuren und Lactonen dargestellt:

1. 3-4-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
   3-4-Dimethylphenyl-γ-butyrolacton
   Aus o-Xylol und Bernsteinsäureanhydrid
2. 2-4-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
   2-4-Dimethylphenyl-γ-butyrolacton
   Aus m-Xylol und Bernsteinsäureanhydrid
3. 3-6-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
   3-6-Dimethylphenyl-γ-butyrolacton
   Aus p-Xylol und Bernsteinsäureanhydrid
4. p-Äthylphenyl-γ-ketobuttersäure
   p-Äthylphenyl-γ-butyrolacton
   Aus Äthylbenzol und Bernsteinsäureanhydrid
5. p-Propylphenyl-γ-ketobuttersäure
   p-Propylphenyl-γ-butyrolacton
   Aus Propylbenzol und Bernsteinsäureanhydrid

Von diesen Säuren sind außer der letzten alle bekannt, allerdings stimmen die gefundenen Schmelzpunkte zum Teil nicht mit den in der Literatur bemerkten überein. So gibt Claus[12]) den Schmelzpunkt für die p-Xylolpropionsäure mit 84° an, Muhr[13]) findet stets 62°, und ich habe in jedem Falle nur den ersten erhalten.

Sehr wichtig für die Wirksamkeit der Lactone im menschlichen Körper ist ihre Wasserlöslichkeit, die auf folgende Weise ermittelt wird:

Etwa 0,3—0,5 g Lacton werden mit $^1/_2$—1 Liter destilliertem Wasser einige Tage unter öfterem Schütteln stehen gelassen und dann mit der Vorsicht filtriert, daß bei den öligen Lactonen ins Filtrat keine Öltröpfchen mit durchlaufen. 100 ccm werden abpipettiert, mit etwa 5 ccm n/10 Natronlauge 5 Minuten zum Sieden erhitzt und nach Zusatz von einem Tropfen Phenolphtaleinlösung mit n/10 Salzsäure zurücktitriert, bis auch nach einigem Kochen die Lösung farblos bleibt. Als gültiger Wert wird das Mittel aus 4 Versuchen genommen. Die Löslichkeit berechnet sich dann leicht nach der Formel:

$$L = \frac{1000000}{M \cdot c},$$

worin M das Molekulargewicht, c die Anzahl der verbrauchten ccm n/10 Natronlauge und L die Anzahl ccm Wasser bedeutet, in der sich 1 g Lacton auflöst.

Die sämtlichen Lactone sind schwer löslich in Wasser, die Aufspaltung und die Bildung des Natriumsalzes der Oxysäure erfolgt selbst durch schwache Laugenkonzentration quantitativ in sehr kurzer Zeit.

Die Natriumsalze, die bisher nur als bröcklige, wachsartige Massen bekannt waren, konnten zum Teil als weißes Pulver erhalten werden. Die Darstellung geschah so, daß das Lacton mit Natronlauge unter Kochen möglichst genau bis zur Neutralität titriert und dann eingedampft wurde. Das als teigig-knetbare Masse zurückbleibende Salz wird mit vollkommen absolutem Äther längere Zeit gut durchgeknetet und so allmählich als nicht mehr klebendes, weißes Pulver erhalten. Jedoch gelang dieses nicht bei allen Lactonen. Die Salze schmelzen innerhalb weiter Temperaturgrenzen, aber alle ziemlich niedrig, etwas über 120°, sind sehr leicht in Wasser und schwer in Äther löslich.

Zur Darstellung der Silbersalze kocht man das Lacton einige Zeit mit Barytwasser, beseitigt das überschüssige Barium mit Schwefelsäure und fällt das Salz mit Silbernitratlösung aus. Die Salze stellen alle weiße, käsige Niederschläge dar, die sich in feuchtem Zustande bald, in trockenem erst bei längerem Liegen am Licht rötlich bis violett färben, schwer löslich sind in kaltem Wasser, Alkohol und Äther, von Ammoniak aber leicht unter Violettfärbung aufgenommen werden. Die Schmelzpunkte liegen sehr hoch.

Alle durch diese Arbeit neu aufgefundenen Lactone zeigen eine Reihe gemeinsamer Merkmale. Sie sind in Wasser sehr schwer

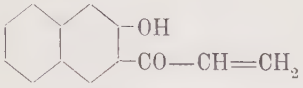
löslich, mit Wasserdämpfen flüchtig und riechen kokosnußartig, in starker Verdünnung sehr angenehm aromatisch. Der Geschmack ist bei den flüssigen und bei den festen, wenn sie in flüssiger Form vorliegen, sehr unangenehm bitter, kratzend, hält lange an und ist noch deutlich in der kaltgesättigten Lösung wahrzunehmen, obschon diese im extremsten Falle auf den Liter nur etwas mehr als 0,05 g enthält. Die festen Lactone zeigen einen fast indifferenten Geschmack und Geruch. Gegen reines Wasser sind alle beständig, von kohlensauren Alkalien werden sie langsam, von Ätzalkalien schnell in die Salze der Oxysäure übergeführt.

Zum Schluß dieser Arbeit sollte versucht werden, Lactone von α- und β-Naphtol mit unverätherter OH-Gruppe darzustellen. Es wurden zu diesem Zweck 1 Mol Naphthol mit 1,2 Mol β-Chlorpropionylchlorid einige Stunden mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr auf 100—120° erwärmt und die entstandenen Ester im Vakuum destilliert, wobei sie als gelbliche Öle übergingen. Von ihnen wurde 1 Mol mit etwas mehr als 1 Mol feinstgepulvertem Aluminiumchlorid unter gutem Durchrühren portionsweise versetzt und langsam auf 80—100° erwärmt. Nach dem Aufhören der Salzsäureentwicklung wurde vorsichtig mit Eis und Salzsäure zersetzt, abgenutscht und nach dem Trocknen im Soxlethapparat mit hochsiedendem Ligroin ausgezogen, wobei die Ketone als gelbe Kristallmasse in nur geringer Ausbeute ausfielen. Sie konnten durch Umkristallisieren aus mittelsiedendem Ligroin oder verdünntem Alkohol gereinigt werden. Eine weitere Umsetzung über das Amid durch Zyankali und Verseifung zur Säure gelang nicht.

Um die Ausbeuten an Keton zu steigern, wurden die besten Bedingungen durch Variieren von Temperatur und Mengenverhältnissen ermittelt. Bei einer Umlagerungstemperatur von 60—80° blieb der größte Teil des Esters unverändert; bei Steigerung auf 100—120° bildeten sich stark verharzte Massen; am besten war Erwärmung auf 80—100°. Ähnlich so wirkte auch ein zu großer Überschuß von Aluminiumchlorid verharzend.

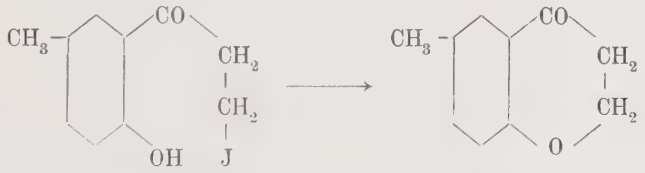
Bei der Umlagerung des β-Chlorpropionsäure-β-Naphtolesters wurde noch eine eigenartige Nebenreaktion aufgefunden. Wurde nach dem Zersetzen mit Eis und Salzsäure gut ausgeäthert, der Äther verdampft und destilliert, so ging nach dem unveränderten Ester ein gelbes Öl über, das bald erstarrte. Es war in Wasser unlöslich, wurde aber von verdünnten Alkalien leicht aufgenommen. Halogen ließ sich nicht nachweisen; beim Schütteln mit Bromwasser wurde dies entfärbt, Kaliumpermanganat sofort zu grünem

Mangansalz reduziert. Allen diesen Tatsachen trägt die folgende Formel Rechnung:



Die Analyse stimmte auf diesen Körper ebenso wie auf die des Phenylhydrazons.

Es war also die Wirkung des Aluminiumchlorids eine doppelte, indem es außer der Verschiebung im Kern noch die Abspaltung von Salzsäure aus der Seitenkette bewirkte. Eine ähnliche Erscheinung beobachteten Auwers und Krollpfeiffer[16]), die bei Behandlung von o-(Jodpropio)-p-Kresol mit schwachen Alkalien unter Abspaltung von Jodwasserstoff einen Ringschluß erhielten und zum 6-Methylchromanon kamen.



Die Entstehung von Chromanonen wurde auch bei Umlagerungen beobachtet, bei denen die Möglichkeit zur Entstehung einer o-Verbindung gegeben ist[17]). Bei höheren Temperaturen findet unter dem Einfluß des Aluminiumchlorids eine Abspaltung von Salzsäure und Ringschluß zum Chromanon statt. Da aber in dem von mir beschriebenen Falle der Körper leicht alkalilöslich ist und stark ungesättigte Eigenschaften zeigt, also eine freie OH-Gruppe und eine Doppelbindung besitzt, muß die Salzsäureabspaltung anders verlaufen sein und kann nicht zum Chromanon geführt haben.

---

[16]) B. **47**, 2586.
[17]) B. **57**, 200.

Zusammenfassung.

1. Die Darstellung von Phenol-γ-ketobuttersäuren aus verätherten Phenolen und Bernsteinsäureanhydrid ergibt in Nitrobenzol als Lösungsmittel bessere Ausbeuten als in Schwefelkohlenstoff.

2. Die Darstellung von γ-Ketobuttersäuren aus Benzolhomolgen und Bernsteinsäureanhydrid erfolgt in besseren Ausbeuten ohne Lösungsmittel durch trockenes Erhitzen der Komponenten.

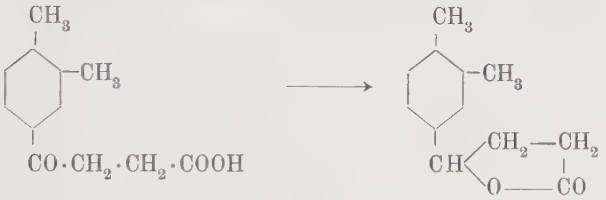
3. Die Reduktion unter den gegebenen Bedingungen führt stets nur bis zur Oxysäure, nie bis zum Kohlenwasserstoff.

4. Die Phenol-γ-ketocarbonsäuren vom α- und β-naphtolmethyläther lassen sich nicht zur Oxysäure reduzieren.

5. Bei der Umlagerung des β-Chlorpropionsäure-β-naphtolesters zum o-Oxy-β-naphtyl-chlorpropionsäureketon bildete sich durch Abspaltung von Salzsäure das o-Oxy-β-naphtylvinylketon.

II. Praktischer Teil.

3-4-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
und
3-4-Dimethylphenyl-γ-butyrolacton



12 g o-Xylol, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 13,5 g Aluminiumchlorid, 4—5 Stunden auf 35—40° erwärmt. Säure aus Wasser umkristallisiert, lange, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt F = 130°.

Reduktion und weitere Verarbeitung wie im theoretischen Teil angegeben, Lacton aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, Schmelzpunkt F = 84°, weiße Kristalle, Ausbeute 84%.

100 ccm bei 18° gesättigter Lösung verbrauchen zur Aufspaltung 0,43 ccm n/10 Natronlauge, was einer Löslichkeit von 1 : 10 000 entspricht.

Analyse:

Berechnet: 75,7% C 7,2% H

Gefunden:

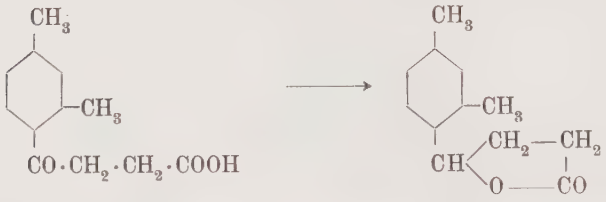
1. 0,1030 g Einwaage 0,0652 g H_2O, 0,2852 g CO_2
   75,5% C 7,1% H
2. 0,1442 g Einwaage 0,0903 g H_2O, 0,3998 g CO_2
   75,6% C 7,0% H

Natriumsalz. Darstellung wie im theoretischen Teil angegeben, stellte weißes Pulver dar. Schmelzpunkt gegen 120°, leicht löslich in Wasser, wenig in Alkohol und Äther.

Silbersalz. Darstellung wie im theoretischen Teil angegeben, weiß, leicht löslich in heißem Wasser und Alkohol, schwer

löslich in Äther, von Ammoniak leicht unter Violettfärbung aufgenommen.

2-4-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
und
2-4-Dimethylphenyl-γbutyrolacton



12 g m-Xylol, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 13,5 g Aluminiumchlorid, 4 Stunden auf 50° erwärmt. Säure aus heißem Wasser umkristallisiert, weiße Kristalle vom Schmelzpunkt F = 108°, Ausbeute 81%.

Das Lacton ging bei 1,5 mm bei 174° als fast farbloses Öl über, erstarrte erst nach tagelangem Stehen im Eisschrank. F = 107°.

100 ccm Lösung verbrauchen 0,75 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 7000.

Analyse:
Berechnet: 75,7% C 7,2% H
Gefunden:

1. 0,1603 g Einwaage 0,1045 g H_2O, 0,4426 g CO_2
   75,3% C 7,3% H.
2. 0,1379 g Einwaage 0,0917 g H_2O, 0,3814 g CO_2
   75,4% C 7,4% H.

Natriumsalz. Weiß, pulverig, Schmelzpunkt zwischen 135 und 145°, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol und Äther.

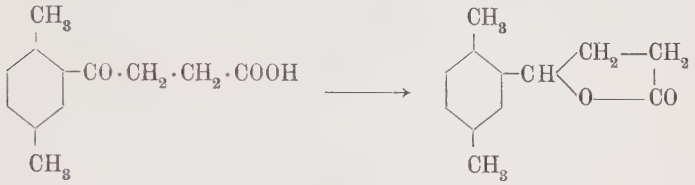
Silbersalz. Rötlichweiß, schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht in Ammoniak unter Violettfärbung.

3-6-Dimethylphenyl-γ-ketobuttersäure
und
3-6-Dimethyl-γ-butyrolacton

12 g p-Xylol, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 13,5 g Aluminiumchlorid, 5 Stunden auf 35—45° erwärmt, Säure aus Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt F = 84°, Ausbeute über 80 %.

Lacton aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, F = 76°, weiße Kristalle, Ausbeute 78%.

100 ccm verbrauchen 0,28 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 18 800.



Analyse:
Berechnet: 75,7% C 7,2% H
Gefunden:
0,1573 g Einwaage, 0,4351 g CO_2, 0,1022 g H_2O
75,5% C 7,4% H

Natriumsalz, wurde nicht pulverförmig erhalten, blieb gummiartig-knetbar, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol und Äther.

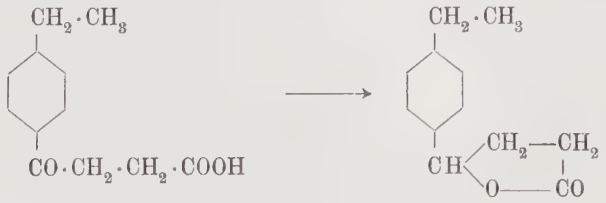
Silbersalz. Analog dem vorhergehenden.

p-Äthylphenyl-γ-ketobuttersäure
und
p-Äthylphenyl-γ-butyrolacton

12 g Äthylbenzol, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 13,5 g Aluminiumchlorid, 5 Stunden auf 50° erwärmt, aus Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt F = 108°, nicht wie in der Literatur angegeben 90°, Ausbeute 82%.

Siedepunkt des Lactons bei 2 mm 176°, wurde selbst nach wochenlangem Stehen im Eisschrank nicht fest; farbloses, gelbwerdendes Öl.

100 ccm Lösung verbrauchen 2,4 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 2200.



Analyse:
Berechnet: 75,7% C 7,2% H
Gefunden:
0,1287 g Einwaage, 0,3559 g CO_2, 0,0828 g H_2O
75,4% C 7,2% H

Natriumsalz. Schneeweißes Pulver, Schmelzpunkt gegen 125°, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol und Äther.

Silbersalz. Wie das vorhergehende.

p-Propylphenyl-γ-ketobuttersäure
und
p-Propylphenyl-γ-butyrolacton

12 g Propylbenzol, 9 g Bernsteinsäureanhydrid, 17 g Aluminiumchlorid, 5 Stunden auf 45° erwärmt, Säure aus Wasser umkristallisiert, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt F = 119°, Ausbeute fast 80%.

Analyse:
Berechnet: 70,9% C 7,3% H
Gefunden:
0,1375 g Einwaage, 0,3561 g CO_2, 0,0867 g H_2O
70,6% C 7,1% H.

Lacton war gelbliches Öl, das auch bei längerem Stehen im Eisschrank nicht fest wurde.

100 ccm Lösung verbrauchen 0,55 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 8900.

Analyse:
Berechnet: 76,4% C 7,9% H
Gefunden:
0,1624 g Einwaage, 0,4533 g CO_2, 0,1105 g H_2O
76,1% C 7,6% H

Natriumsalz. Weiche, gummiartig-knetbare Masse, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol und Äther.

Silbersalz. Wie die vorhergehenden.

3-4-Dimethoxyphenyl-γ-ketobuttersäure
und
3-4-Dimethoxyphenyl-γ-butyrolacton

17 g Brenzcatechindimethyläther, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 70 g Nitrobenzol, 15,5 g Aluminiumchlorid, 6 Stunden auf 40—50° erwärmt, Säure aus Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt 161°, Ausbeute fast 80%.

Lacton aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 120—121°.

100 ccm verbrauchen 1,07 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 4200

Analyse:
Berechnet: 64,8% C 6,3% H.
Gefunden:
0,1694 g Einwaage, 0,4009 g CO_2, 0,0917 g H_2O
64,5% C 6,0% H

Natriumsalz. Schneeweißes Pulver, Schmelzpunkt gegen 120°, leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol und Äther.

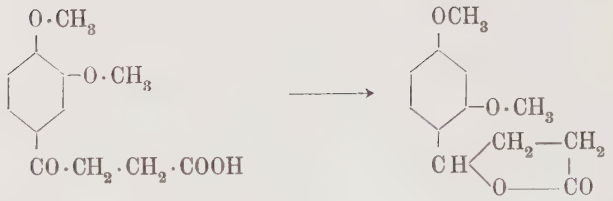
Silbersalz. Wie die vorhergehenden.

2-4-Dimethoxyphenyl-γ-ketobuttersäure
und
2-4-Dimethoxyphenyl-γ-butyrolacton

17 g Resorcindimethyläther, 10 g Bernsteinsäureanhydrid, 70 g Nitrobenzol, 15,5 g Aluminiumchlorid, 6 Stunden auf 50° erwärmt, Säure aus Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt = 148°, Ausbeute 69%.

Lacton aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, Schmelzpunkt F = 52°, weiße Kristalle.

100 ccm verbrauchen 0,26 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 18 000.



Analyse:

Berechnet: 64,8% C 6,3% H

Gefunden:

0,1147 g Einwaage, 0,2710 g CO_2, 0,0635 g H_2O

64,4% C 6,2% H

Natriumsalz. Gummiartig-knetbare Masse, nicht pulverig erhalten, leicht löslich in Wasser, schwer in Äther.

2-5-Dimethoxyphenyl-γ-ketobuttersäure
und
2-5-Dimethoxyphenyl-γ-butyrolacton.

24 g Hydrochinondimethyläther, 14 g Bernsteinsäureanhydrid, 90 g Nitrobenzol, 21 g Aluminiumchlorid, 5 Stunden auf 40—50° erwärmt, Säure aus heißem Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt = 100°, Ausbeute 77%.

Lacton aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, weiße Kristalle vom Schmelzpunkt F = 96°.

100 ccm verbrauchen 0,26 ccm n/10 Natronlauge, Löslichkeit 1 : 17 300.

Analyse:

Berechnet: 64,8% C 6,3% H

Gefunden: 0,1604 g Einwaage 0,3790 g CO_2

0,0879 g H_2O

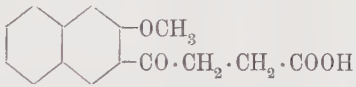
64,4% C 6,1% H

Natriumsalz. Rein weißes Pulver, der Schmelzpunkt lag etwas über 130°, leicht löslich in Wasser, schwer in Äther.

2-Methoxynaphtyl-γ-ketobuttersäure.

14 g β-Naphtolmethyläther, 6 g Bernsteinsäureanhydrid, 50 g Nitrobenzol, 11 g Aluminiumchlorid, 8 Stunden auf 45° erwärmt, Säure aus Wasser oder Gemisch von mittelsiedendem Ligroin, Benzol und Alkohol umkristallisiert, Schmelzpunkt F = 126°, weiße Kristalle.

Analyse:
Berechnet: 69,8% C 5,4% H
Gefunden: 0,1386 g Einwaage, 0,3527 g CO_2
0,0625 g H_2O
69,4% C 5,04% H



Eine Überführung in das entsprechende Lacton wurde, wie schon im theoretischen Teil genauer angegeben, nicht erreicht.

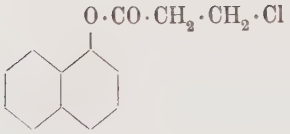
Äthylester, durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die alkoholische Lösung dargestellt, gelbliches Öl, Siedepunkt bei 1,6 mm = 230°. Auch dieser ließ sich nicht reduzieren.

Auch die schon bekannte Säure vom α-Naphtolmethyläther vom Schmelzpunkt F = 175° und deren Äthylester vom Siedepunkt 240° (bei 1 mm) ließen sich nicht zur Oxysäure bzw. deren Ester reduzieren.

β-Chlorpropionsäure-α-naphtolester.

10,5 g β-Chlorpropionylchlorid und 12 g α-Naphtol wurden mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr mehrere Stunden auf 100° erwärmt; das unveränderte Chlorid wurde im Vakuum vertrieben und im Hochvakuum weiterdestilliert, wobei der Ester als sehr zähes, gelbes Öl überging. Siedepunkt 197°, nach längerem Stehen Braunfärbung, Ausbeute 87%.

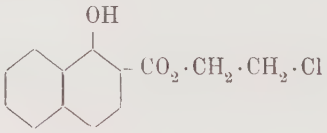
Analyse:
Berechnet: 15,1% Cl, 66,7% C, 4,7% H
Gefunden: 0,1352 g Einwaage
0,0798 g AgCl, 14,6% Cl
0,1478 g Einwaage
0,3600 g CO_2, 0,0648 H_2O
66,4% C 4,9 H



o-Oxy-α-naphtyl-β-chlorpropioketon.

6 g Ester wurden portionsweise mit 3,7 g Aluminiumchlorid versetzt und unter öfterem Umrühren einige Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzt, wobei sehr vorsichtig zu verfahren ist, da das gebildete Keton bei zu stürmischer Reaktion leicht verharzt. Nach dem Abnutschen und Trocknen wird das Keton im Soxhletapparat mit hochsiedendem Ligroin ausgezogen und mehrfach aus Alkohol umkristallisiert. F = 148°, Ausbeute nie mehr als 30%, gelbe Kristalle.

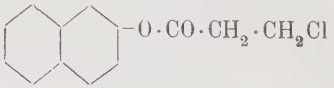
Analyse:
Berechnet: 15,1% Cl
Gefunden: 0,1471 g Einwaage, 0,0877 g AgCl
14,75% Cl



β-Chlorpropionsäure-β-naphtolester.

10,5 g β-Chlorpropionylchlorid und 12 g β-Naphtol wurden mehrere Stunden auf 100° erhitzt und nach Entfernung des unveränderten Chlorids der Ester im Hochvakuum destilliert. Er ging als schwach gelbes, zähflüssiges Öl über und erstarrte in der Vorlage. Siedepunkt bei 10 mm 210—214°, Schmelzpunkt 58°. Beim Stehen färbte er sich rötlich. Ausbeute 95%.

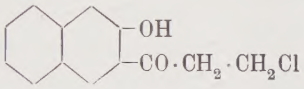
Analyse:
Berechnet: 15,1% Cl
Gefunden: 0,1471 g Einwaage
0,0877 g AgCl, 14,8% Cl



o-Oxy-β-naphtyl-β-chlorpropioketon.

8g Ester und 4,9g Aluminiumchlorid wurden unter öfterem Umrühren auf 100° erwärmt und weiterverarbeitet, wie beim α-Naphtolketon angegeben. Aus Alkohol umkristallisiert, gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 141°, Ausbeute im Höchstfalle 37%.

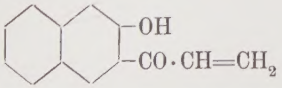
Analyse:
Berechnet: 15,1% Cl
Gefunden: 0,1490 g Einwaage
0,0897 g AgCl 14,9% Cl



o-Oxy-β-naphtylvinylketon.

6 g β-Chlorpropionsäure-β-naphtolester und 3,6 g Aluminiumchlorid wurden bei 75° umgelagert, das Reaktionsprodukt vorsichtig mit Eis und Salzsäure zersetzt und dann gut ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers wird das zurückbleibende rote Öl im Vakuum destilliert, wobei nach zuerst übergehendem unveränderten Chlorid ein dickes, gelbes Öl sich in der Vorlage sammelte, das beim Reiben zur festen, gelben Masse erstarrte. Siedepunkt 286°, Schmelzpunkt 63—65°. Das Keton war schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und verdünntem Alkali. Die Probe am Kupferdraht ergab, daß kein Halogen mehr vorhanden. Bromwasser wurde schnell farblos, ebenso eine Kaliumpermanganatlösung fast augenblicklich zu grünem Mangansalz reduziert.

Analyse:
Berechnet: 78,8% C, 5,05% H
Gefunden: 0,1112 g Einwaage
0,3188 g CO_2, 0,0457 g H_2O
78,2% C 4,6 H



Phenylhydrazon des o-Oxy-β-naphtylvinylketons.

0,5 g des Ketons wurden in Alkohol gelöst und nach Zugabe von einem Überschuß von Phenylhydrazin eine Stunde unter Rück-

fluß erhitzt. Das Phenylhydrazon schied sich nach dem Erkalten als braune Kristallmasse ab, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde. F = 181°.

Analyse:
Berechnet: 79,1% C, 5,56% H, 9,72% N
Gefunden: 0,0933 g Einwaage
7,6 ccm N, 764 mm, 22°, 9,5% N
0,0706 g Einwaage
0,2038 g CO_2, 0,0336 g H_2O
78,7% C 5,3% H

Zum Schluß sei es mir gestattet, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. W. Rosenmund, dem Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Kiel, für die Anregung zu vorliegender Arbeit und für die freundliche Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 23. Dezember 1900 wurde ich in Kiel geboren, besuchte von 1907 bis 1920 die Oberrealschule II am Königswege zu Kiel, lernte nach Erlangung des Reifezeugnisses zwei Jahre als Apotheker, war nach bestandenem Vorexamen weiterhin noch ein Jahr als Assistent tätig, studierte dann in Marburg und Kiel und machte im April 1925 das pharmazeutische Staatsexamen. Nachdem ich das erste chemische Verbandsexamen im Juli 1925, das zweite im Mai 1926 abgelegt hatte, begann ich vorliegende Arbeit im November 1926 und beendete sie im Juli 1928.

Ich hörte die Vorlesungen der Herren Professoren: Gadamer, Schäfer, Nordhausen, Claußen, Diels, Horrmann, Rosenmund, Mumm, Preuner, Tischler, Nienburg, Diederici, Groß, Bitter, Henneberg.